

PCT/JP 00/01049
09/914340

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

06.04.00

3800/1049

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

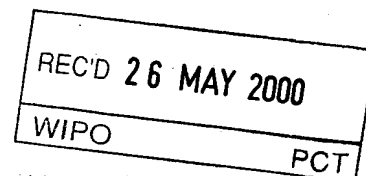
1999年 2月26日

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第051411号

出願人
Applicant(s):

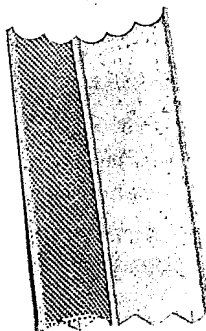
塩野義製薬株式会社



PRIORITY
DOCUMENT

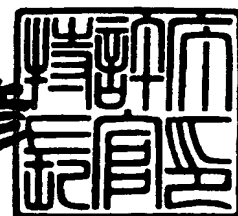
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 5月12日



特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特2000-3034892

【書類名】 特許願

【整理番号】 J199137022

【提出日】 平成11年 2月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/48
A61K 47/44

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市真上町4丁目6-14

【氏名】 初代 秀一

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府堺市鳳中町9丁355

【氏名】 長藤 昇

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区伊川谷町別府114-8

【氏名】 豊田 智淳

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市下田部町1丁目23-11 303号

【氏名】 岡田 裕香

【特許出願人】

【識別番号】 000001926

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100078282

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 秀策

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001878

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710842

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 服用性を改良した咀嚼型ソフトカプセル剤およびその製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬剤を含有する内容物が剤皮に充填されてなり、該内容物は室温で固形状または半固形状である、ソフトカプセル剤。

【請求項 2】 咀嚼型カプセル剤である、請求項 1 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 3】 前記内容物が低融点添加剤を含有する、請求項 1 または 2 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 4】 前記低融点添加剤の含有量が、前記内容物の全重量当り 5 0 %以上である、請求項 3 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 5】 前記低融点添加剤の融点が約 2 0 ～ 5 0 ℃である、請求項 3 または 4 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 6】 前記低融点添加剤が、チョコレート基剤、豚脂、ヤシ脂、およびマクロゴール、ならびにその組み合わせからなる群から選択される、請求項 3 または 4 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 7】 前記低融点添加剤が、チョコレート基剤である、請求項 6 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 8】 前記チョコレート基剤が、カカオ末、ビターチョコレート、およびカカオ脂、ならびにその組み合わせからなる群から選択される、請求項 6 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 9】 前記内容物がさらに甘味剤を含有する、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のソフトカプセル剤。

【請求項 1 0】 前記甘味剤が、アスパルテーム、グリチルリチン酸二ナトリウム、サッカリンナトリウム、ステビア、およびソーマチン、ならびにその組み合わせからなる群から選択される、請求項 9 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 1 1】 前記内容物が、チョコレート基剤としてカカオ脂を含み、そして甘味剤としてアスパルテームを含む、請求項 1 0 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 12】 前記内容物がさらに糖類を含有する、請求項 9 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 13】 前記糖類が、白糖、D-マンニトール、キシリトール、エリスリトール、D-ソルビトール、マルトース、還元麦芽糖水アメ、およびマルチトール、ならびにその組み合わせからなる群から選択される、請求項 12 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 14】 前記内容物がさらに香料を含有する、請求項 9 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 15】 前記香料がチョコレートフレーバーである、請求項 14 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 16】 前記剤皮が甘味料を含有する、請求項 1～15 のいずれかに記載のソフトカプセル剤。

【請求項 17】 前記甘味料が、サッカリンナトリウム、ステビア、およびソーマチン、ならびにその組み合わせからなる群から選択される、請求項 16 に記載のソフトカプセル剤。

【請求項 18】 前記薬剤の含有量が、前記内容物の全重量当り 50% 以下である、請求項 1～17 のいずれかに記載のソフトカプセル剤。

【請求項 19】 前記薬剤が、解熱鎮痛薬成分、鼻炎薬成分、鎮咳去痰薬成分、およびビタミン成分、ならびにその組み合わせからなる群から選択される、請求項 1～18 のいずれかに記載のソフトカプセル剤。

【請求項 20】 請求項 1～19 のいずれかに記載のソフトカプセル剤を製造する方法であって、内容物を剤皮に充填する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、咀嚼型ソフトカプセル剤およびその製法に関し、特に、内容物が室温で固形状または半固形状であるソフトカプセル剤およびその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、医薬製剤の服用性および携帯性などを改善する観点から、水なしでも容易に服用できる咀嚼型カプセル剤の必要性が高まっている。水なしでも容易に服用できる咀嚼型カプセル剤は、特に小児または高齢者向けの速溶性製剤として有用である。

【0003】

咀嚼型製剤として利用し得る剤形のひとつにソフトカプセル剤がある。咀嚼に適するようにソフトカプセル剤の剤皮を柔らかくする方法として、従来より、剤皮組成中の濃グリセリン、グリセリン、およびD-ソルビトールなどの可塑剤の配合比を増大する方法が知られている（例として、特開平10-273436号公報を参照）。しかし、従来のソフトカプセル剤の内容物としては油性の溶液または懸濁液が用いられており、ソフトカプセル剤の剤皮とは不均一である。そのため、咀嚼した場合に、剤皮の違和感、および内容物の油性基剤に由来する油っぽさが残りやすい。薬剤は、多くの場合に特有の苦みなどの不快な呈味を示す。従来の咀嚼型ソフトカプセル剤では、薬剤を含む内容物が溶液または懸濁液であるため、内容物が口腔内で瞬時に拡がり、服用と同時に薬剤の苦みを感じる事となる。これは、ソフトカプセル剤の服用感をさらに低下させることにつながる。

【0004】

錠剤の場合、服用感を改善するための工夫として、口腔内で速やかに崩壊するように油脂類を含有する顆粒を利用した成形方法が報告されている（特開平8-333243号公報を参照）。しかし、ソフトカプセル剤において、上述の観点から、服用感を改善させた例は知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

上記のように、従来の咀嚼型ソフトカプセル剤は、剤皮の違和感および薬剤の苦みなどの理由から、服用感において必ずしも満足できるものではない。本発明は、これらの課題の解決を意図するものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは鋭意検討した結果、ソフトカプセル剤を、その内容物が室温で固

形状または半固形状となるように処方することにより、咀嚼した際に剤皮と内容物が均一化され、剤皮の違和感を軽減できることを見出した。特に、ソフトカプセル剤の内容物として、低融点の添加剤が好ましく、具体的には、カカオ末、ビターチョコレート、カカオ脂などのチョコレート基剤を適切な配合比に処方することにより、水なしでも口腔内で容易に咀嚼可能な製剤が得られることを見出した。本発明は、これらの知見に基づいて完成されたものである。

【0007】

本発明は、薬剤を含有する内容物が剤皮に充填されてなり、内容物が室温で固形状または半固形状である、ソフトカプセル剤を提供する。

【0008】

1つの実施態様において、本発明のソフトカプセル剤は、咀嚼型カプセル剤である。

【0009】

1つの実施態様において、本発明のソフトカプセル剤は、内容物が低融点添加剤を含有する。低融点添加剤の含有量は、内容物の全重量当り50%以上であり得る。また、低融点添加剤の融点は、約20～50℃であり得る。

【0010】

上記の低融点添加剤は、チョコレート基剤、豚脂、ヤシ脂、およびマクロゴール（ポリエチレングリコール）、ならびにその組み合わせからなる群から選択され得る。特に、好ましくはチョコレート基剤であり、カカオ末、ビターチョコレート、およびカカオ脂、ならびにその組み合わせからなる群から選択され得る。

【0011】

1つの実施態様において、本発明のソフトカプセル剤は、内容物がさらに甘味剤を含有する。甘味剤は、アスパルテーム、グリチルリチン酸二ナトリウム、サッカリンナトリウム、ステビア、およびソーマチン、ならびにその組み合わせからなる群から選択され得る。

【0012】

1つの実施態様において、本発明のソフトカプセル剤は、内容物が、チョコレート基剤としてカカオ脂を含み、そして甘味剤としてアスパルテームを含み得る。

【 0 0 1 3 】

1つの実施態様において、本発明のソフトカプセル剤は、内容物が、甘味剤に加えて、さらに糖類を含有する。糖類は、白糖、D-マンニトール、キシリトール、エリスリトール、D-ソルビトール、マルトース、還元麦芽糖水アメ、およびマルチトール、ならびにその組み合わせからなる群から選択され得る。

【 0 0 1 4 】

1つの実施態様において、本発明のソフトカプセル剤は、内容物が、甘味剤に加えて、さらに香料を含有する。香料はチョコレートフレーバーであり得る。

【 0 0 1 5 】

1つの実施態様において、本発明のソフトカプセル剤は、剤皮が甘味料を含有する。甘味料は、サッカリンナトリウム、ステビア、およびソーマチン、ならびにその組み合わせからなる群から選択され得る。

【 0 0 1 6 】

1つの実施態様において、本発明のソフトカプセル剤は、薬剤の含有量が、内容物の全重量当り50%以下である。

【 0 0 1 7 】

1つの実施態様において、本発明のソフトカプセル剤の薬剤は、解熱鎮痛薬成分、鼻炎薬成分、鎮咳去痰薬成分、およびビタミン成分、ならびにその組み合わせからなる群から選択される。

【 0 0 1 8 】

本発明はまた、上記のいずれかに記載のソフトカプセル剤を製造する方法であって、内容物を剤皮に充填する工程を包含する、方法を提供する。

【 0 0 1 9 】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明のさらなる詳細を記載する。

【 0 0 2 0 】

本発明のソフトカプセル剤は、薬剤を含有する内容物が剤皮に充填されてなり、内容物が室温で固形状または半固形状であることを1つの特徴とする。「室温

」とは約 1～30℃をいう。「固形状または半固形状」とは、内容物が、室温で実質的に流動性を示さないことをいう。内容物は、粉末でもあり得るが、一体化された固形状または半固形状物であることが、より好ましい。

【0021】

本発明によれば、ソフトカプセル剤の内容物が固形または半固形状であるため、咀嚼した際に、内容物と剤皮とが口腔内で絡み合うことになる。そのため、剤皮特有の違和感が軽減され、油性基剤のあぶらっぽさもなく、服用感を顕著に改善することができる。

【0022】

内容物が室温で固形状または半固形状である本発明のソフトカプセル剤は新規であり、その使用の態様について特に限定されないが、好ましくは、咀嚼型カプセル剤である。

【0023】

本発明のソフトカプセル剤は、内容物が低融点添加剤を含有し得る。低融点添加剤を適切な量で添加することにより、内容物全体が過度の加熱を要することなく溶解する。そのため、薬剤の変性、分解、カプセルの接着不良などを生じることなく、容易にソフトカプセル剤を製造することができる。

【0024】

低融点添加剤の含有量は特に限定されないが、内容物の全重量当り、代表的には 40%以上、好ましくは 50%以上、より好ましくは 60%以上であり得る。また低融点添加剤は、それを含む内容物の基剤全体の溶解温度を、室温より高く、かつ代表的には約 70℃以下、好ましくは、約 60℃以下、より好ましくは約 50℃以下、さらにより好ましくは約 45℃以下に調節し得る添加剤であることが好ましい。

【0025】

上記の目的を達成し得る限り、低融点添加剤は、薬学的に許容される任意の添加剤であり得る。そのような低融点添加剤の融点は、代表的には約 20～50℃、好ましくは約 25～45℃、より好ましくは約 30～40℃の範囲にあり得る。

【 0 0 2 6 】

好ましい低融点添加剤の例として、チョコレート基剤、豚脂、ヤシ脂、およびマクロゴール（ポリエチレングリコール）、ならびにその任意の組み合わせが挙げられる。特に、マクロゴールを用いると、難溶性薬物の溶解性および溶出性の改善、難吸収性薬物の吸収性の改善ができる。これらの添加剤は、市販されているか、または公知の調製方法により、容易に入手可能である。本発明に好適に使用し得る、市販のマクロゴールの例として、マクロゴール 6 0 0、マクロゴール 1 0 0 0、マクロゴール 1 5 0 0、およびマクロゴール 1 5 4 0 がある。

【 0 0 2 7 】

チョコレート基剤とは、チョコレートの原料となり得る公知の材料およびその組合せを指す。代表的なチョコレート基剤として、カカオ末、ビターチョコレート、およびカカオ脂、ならびにその組み合わせが挙げられる。カカオ末、ビターチョコレート、およびカカオ脂は、いずれも医薬品添加物として公知である。

【 0 0 2 8 】

カカオ末、ビターチョコレート、カカオ脂などのチョコレート基剤を適宜、内容物に含有させることにより、カプセル剤の外観を維持し、かつ水なしでも口腔内で容易に咀嚼可能なチョコレート風味の製剤を提供できる。また、薬剤の不快な呈味もマスキングされる。

【 0 0 2 9 】

本発明のソフトカプセル剤はまた、内容物が、薬学的に許容される任意の甘味成分（本明細書で「甘味剤」という。）を含有し得る。好ましい甘味剤の例として、アスパルテーム、グリチルリチン酸二ナトリウム、サッカリンナトリウム、ステビア、およびソーマチン、ならびにその任意の組み合わせが挙げられる。なお、便宜上、後述の糖類は甘味剤の定義から除外される。

【 0 0 3 0 】

甘味剤としてアスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどを適宜、内容物に含有させることにより、薬剤の苦味などの不快な呈味をさらに抑制した製剤を提供できる。

【 0 0 3 1 】

本発明者らは、チョコレート基剤としてのカカオ脂を、甘味剤としてのアスパルテムと組み合わせることにより、アスパルテムを安定化する効果が得られることを見出した。従って、内容物が、チョコレート基剤としてカカオ脂を含み、そして甘味剤としてアスパルテムを含むソフトカプセル剤は、本発明の好ましい例である。上記の安定化効果は、特にカカオ脂の配合比を、内容物の全重量当り代表的には約 5 % 以上、好ましくは約 1 0 % 以上、より好ましくは約 2 0 % 以上となるように処方したとき顕著であり得る。

【 0 0 3 2 】

本発明のソフトカプセル剤はまた、内容物が、甘味剤に加えて、さらに薬学的に許容される任意の糖類を含有し得る。好ましい糖類の例として、白糖、D-マンニトール、キシリトール、エリスリトール、D-ソルビトール、マルトース、還元麦芽糖水アメ、およびマルチトール、ならびにその任意の組み合わせが挙げられる。糖アルコール類は、一般に薬物に対して安定である点で、特に好ましい糖類の例である。なお、便宜上、前述のステビアのような甘味を示す配糖体類は、糖類の定義から除外される。

【 0 0 3 3 】

本発明のソフトカプセル剤はまた、内容物が、甘味剤に加えて、さらに薬学的に許容される任意の香料を含有し得る。好ましい香料の例として、チョコレートフレーバー、ペパーミントフレーバー、およびバニラフレーバー、ならびにその任意の組み合わせが挙げられる。

【 0 0 3 4 】

甘味剤に加えて、糖類および／または香料を適宜、内容物に含有させることにより、服用感がいっそう改善されたソフトカプセル剤を提供できる。

【 0 0 3 5 】

本発明のソフトカプセル剤はさらに、剤皮においても、任意の甘味成分（本明細書で「甘味料」という。）を含有し得る。甘味料は、薬学的に許容され、かつソフトカプセル剤の製造に適合する限り、任意の甘味物質であり得る。好ましい甘味料の例として、サッカリンナトリウム、ステビア、およびソーマチン、ならびにその任意の組み合わせが挙げられる。

【 0 0 3 6 】

甘味料としてサッカリンナトリウム、ステビア、ソーマチンなどを適宜、剤皮に添加することにより、水なしで服用しても口腔内で極めて容易に咀嚼可能な製剤を提供できる。

【 0 0 3 7 】

本発明のソフトカプセル剤において、薬剤の含有量は、内容物の全重量当り、代表的には 5 0 % 以下、好ましくは 4 0 % 以下、より好ましくは 3 0 % 以下、さらにより好ましくは 1 5 % 以下であり得る。このように薬剤の処方量を低めに規制することにより、薬剤の不快な呈味が特に軽減された製剤を提供できる。

【 0 0 3 8 】

本発明のソフトカプセル剤に用いられる薬剤の、限定的でない例としては、解熱鎮痛薬成分、鼻炎薬成分、鎮咳去痰薬成分、およびビタミン成分、ならびにその組み合わせが挙げられる。解熱鎮痛薬成分の例として、アセトアミノフェン、アスピリン、エテンザミド、サリチルアミド、ラクチルフェネチジンなど；鼻炎薬成分の例として、塩酸フェニルプロパノールアミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、グリチルリチン酸二カリウム、ペラドンナ総アルカロイドなど；鎮咳去痰薬成分の例として、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸コデイン、塩酸メトキシフェナミン、マオウ、カンゾウなど；そして、ビタミン成分の例として、ビタミン B 類、ビタミン C などの水溶性ビタミン、およびビタミン A、ビタミン D などの脂溶性ビタミンがある。上述のように、本発明は、不快な呈味、特に苦味を示す薬剤を含むソフトカプセル剤について好適に利用し得る。

【 0 0 3 9 】

本発明のソフトカプセル剤は、内容物を剤皮に充填する工程を包含する、適切な任意の方法によって製造され得る。内容物の剤皮への充填には、従来のソフトカプセル剤の製造の分野において公知の装置および手順を利用し得る。（例えば、山田、月刊薬事、28 巻 4 号 7 1 3 ~ 7 1 7 頁（1986 年）を参照。）

図 1 は、本発明のソフトカプセル剤の製造の 1 つの例を示す工程図である。まず、チョコレート基剤（または他の低融点添加剤）を加熱溶解させる。この溶解物に、加熱を続けた状態で、薬物、甘味剤および糖類の混合物と必要に応じて香

料を加え、均一な懸濁物としての内容物を得る。別に、ゼラチンおよび可塑剤を主成分とする剤皮原料を混合し、加熱溶解させる。この剤皮に、加熱により流動性を維持した状態の内容物を、適切な充填機（例えば、ロータリー式自動成形機）を用いて充填することにより、目的のソフトカプセル剤が得られる。

【0040】

【実施例】

以下に、本発明をさらに開示するための具体例を示す。これらは、本発明の範囲を限定するものではない。

【0041】

（ソフトカプセル剤の製造）

実施例におけるソフトカプセル剤は、いずれも次のようにして製造した：
内容物は、チョコレート基剤（またはその代替物）を約40℃で溶解し、それに、薬物、糖類、甘味剤、および必要に応じて香料を、約40℃の加熱を維持したまま、懸濁させて調製する。剤皮は、ゼラチン、可塑剤、および必要に応じて甘味料を約60℃で溶解して調製する。ロータリー式自動成形機（東海カプセル株式会社製）を用いて、内容物を剤皮に充填してソフトカプセル剤を製造する。

【0042】

（味覚試験の評価方法）

実施例におけるソフトカプセル剤の味覚試験は、いずれも次のように行った：
5人のボランティアを対照に、1つ目の検体を水なしで服用し、その味覚を評価する。服用4時間後、2つ目の検体を同様に服用し、評価する。3つ目、4つ目の検体がある場合は、翌日、それらの検体をそれぞれ4時間の間隔を空けて水なしで服用し、評価する。5つ目の検体がある場合は、さらにその翌日、その検体を水なしで服用し、評価する。（以下の表中に示された検体を、右側から左側に向かって順次、1つ目、2つ目、・・・と呼ぶ。）検体の味覚は、以下の表1に示す判定基準に従って評価する。

【0043】

【表 1】

判定基準(5段階)		
判定項目	段階	判定基準
剤皮の違和感 内容物の苦味	1	あり
	2	少しあり
	3	どちらともいえない
	4	ほとんど感じない
	5	なし
全体の服用感	1	悪い
	2	少し悪い
	3	普通
	4	良い
	5	かなり良い

【0044】

(製造例 1～5：基剤の検討)

表 2 に示す各処方の内容物を、カプセル化せずに上記方法で製造した。

【0045】

【表 2】

内容物処方(mg)	比較例 1	製造例 1	製造例 2	製造例 3	製造例 4	製造例 5
アセトアミノフェン	60	60	60	60	60	60
ビターチョコレート	-	-	-	50	-	25
カオ末	-	-	-	-	50	25
中鎖脂肪酸トリグリセリド	170	-	85	-	-	-
カオ脂	-	170	85	120	120	120
キシリトール	60	60	60	60	60	60
計	290	290	290	290	290	290

【0046】

味覚試験の結果を、5人のボランティアの平均値として、表 3 に示す。なお、比較例 1 および製造例 1～2 と、製造例 3～5 とは、別々に評価した。

【0047】

【表 3】

味覚試験の 項目	平均		
	比較例 1	製造例 1	製造例 2
内容物の苦味	1.0	2.6	1.4
全体の服用感	1.2	2.8	1.8

味覚試験の 項目	平均		
	製造例 3	製造例 4	製造例 5
内容物の苦味	3.2	3.6	3.4
全体の服用感	3.6	3.0	3.0

【0048】

従来の処方である油性基剤（中鎖脂肪酸トリグリセリド）を用いた比較例 1 は、服用すると瞬時に薬物の苦味、油性基剤特有のあぶらっぽさを感じ、服用感がかなり悪かった。油性基剤とカカオ脂とを等量添加した製造例 2 では、内容物は半固形状となり、服用感が若干改善された。チョコレート基剤であるカカオ脂のみを添加した製造例 1 は、固形状となり、服用時の苦味、あぶらっぽさをあまり感じなかった。

【0049】

上記で服用感の良かった製造例 1 の処方を基に、チョコレート基剤の中でもビターテイストを有するビターチョコレートおよび／またはカカオ末を用いたところ、さらに、薬物の苦味が抑制され、服用感が向上した（製造例 3～5）。その中でも、ビターチョコレートを単独で用いた製造例 3 が最も良かった。

【0050】

（製造例 6～13：甘味剤および香料の検討）

表 4 に示す各処方の内容物を、上記製造例 1 などと同様に製造した。

【0051】

【表 4】

内容物処方(mg)	製造例6	製造例7	製造例8	製造例9	製造例10	製造例11	製造例12	製造例13
アセトミ/フェン	60	60	60	60	60	60	60	60
ピタ-チコレート	50	50	50	50	50	50	50	50
カカオ脂	120	120	120	120	120	120	120	120
キシリトール	60	60	60	60	60	60	60	60
アスパルテーム	10	-	-	-	-	10	10	10
サッカリンナトリウム	-	3	-	-	-	-	-	-
ソーマチン	-	-	1	-	-	-	-	-
グリチルリチン酸二カリウム	-	-	-	5	-	-	-	-
ステビア	-	-	-	-	14	-	-	-
チョコレートフレーバー	-	-	-	-	-	0.3	-	-
バナ-ミントフレーバー	-	-	-	-	-	-	0.3	-
バナ-ラフレーバー	-	-	-	-	-	-	-	0.3
計	300	293	291	295	304	300.3	300.3	300.3

【0052】

味覚試験の結果を、5人のボランティアの平均値として、表5に示す。なお、製造例6～10と、製造例11～13とは、別々に評価した。

【0053】

【表 5】

味覚試験の 項目	平均				
	製造例6	製造例7	製造例8	製造例9	製造例10
内容物の苦味	4.0	3.0	3.4	3.4	3.4
全体の服用感	4.4	3.6	3.6	3.4	4.0

味覚試験の 項目	平均		
	製造例11	製造例12	製造例13
内容物の苦味	4.6	4.4	3.8
全体の服用感	4.8	4.0	4.2

【0054】

服用感の良かった上記製造例3の処方に基づき、甘味剤として、アスパルテーム、サッカリンナトリウム、ソーマチン、グリチルリチン酸二カリウム、ステビアを用いたところ、さらに、薬物の苦味が抑制され、服用感が向上した。その中でも、アスパルテームを用いた製造例6が最も良かった。製造例6の処方に基づき、香料として、チョコレートフレーバー、ペパーミントフレーバー、バニラフレーバーを用いたところ、さらに、薬物の苦味が抑制され、服用感も向上した。その中でも、チョコレートフレーバーを用いた製造例11が最も良かった。

【0055】

(製造例14～18：薬剤含量の検討)

表6に示す各処方の内容物を、上記製造例1などと同様に製造した。

【0056】

【表 6】

内容物処方(mg)	製造例14	製造例15	製造例16	製造例17	製造例18
アセトアミノフェン	60	103	180	240	360
ビターチョコレート	50	50	50	50	50
カカオ脂	180	180	180	180	180
アスパルテーム	10	10	10	10	10
計	300	343	400	480	600
主薬濃度(%)	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0

【0057】

上記と同様に、5人のボランティアを用いて味覚試験を行った。(結果は示さ

ない。)

薬物の苦味が比較的強いアセトアミノフェンを用いて、苦味を強く感じるのは、どれくらいの主薬濃度かを検討したところ、主薬濃度が50%（製造例17）までは、ある程度、苦味を抑制することが出来た。その中でも、主薬濃度が20%（製造例14）のときは、苦味を顕著に抑制することが出来た。

【0058】

（製造例19～24：甘味剤としてのアスパルテームの安定性の検討）

表7に示す各処方の内容物を、上記製造例1などと同様に製造した。

【0059】

【表7】

内容物処方(mg)	製造例19	製造例20	製造例21	製造例22	製造例23	製造例24
アセトアミノフェン	60	60	60	60	60	60
ビターチョコレート	10	50	80	110	140	370
カカオ脂	160	120	90	60	30	—
キシリトール	60	60	60	60	60	60
アスパルテーム(APT)	10	10	10	10	10	10
計	300	300	300	300	300	500
カカオ脂の配合比 (%)	53.3	40.0	30.0	20.0	10.0	0.0
APTのイニシャルに対する 45℃ 1ヶ月 残存率(%)	93.1	96.9	98.2	98.3	97.6	91.0

【0060】

製造例20として、上記の製造例6を再度調製し、経時安定性試験（45℃、1ヵ月）を行なった。また、カカオ脂の配合比を変えて、同様に検討した。カカオ脂の配合比が内容物重量の10%以上では、アスパルテームの経時安定性を確保することが出来た。また、カカオ脂の配合比が0%の製造例24のときでも、アスパルテームのイニシャルに対する残存率が約91%まで確保できることから、カカオ脂の配合比が10%以上であれば、アスパルテームの含量を十分に確保できる可能性が示された。

【0061】

（製造例25～28：内容物の半固形、固形の区分）

表 8 に示す各処方の内容物を、上記製造例 1 などと同様に製造した。標準温度（約 20℃）にて、内容物の状態を観察した。

【0062】

【表 8】

内容物処方(mg)	製造例25	製造例26	製造例27	製造例28	比較例3
アセトアミノフェン	60	60	60	60	60
中鎖脂肪酸トリグリセリド	-	60	63	135	138
カカオ脂	120	78	76	25	23
ビターチョコレート	50	32	31	10	9
キシトール	60	60	60	60	60
アスパルテーム	10	10	10	10	10
計	300	300	300	300	300
中鎖脂肪酸トリグリセリドの比率(%)	0	20.0	21.0	45.0	46.0
内容物の状態	固形	固形	半固形	半固形	液状

【0063】

中鎖脂肪酸トリグリセリドのような液状の油性基剤を添加した場合、添加量が処方全体の 20% までは固形状である。添加量が 20% を超え、45% までは、半固形状となり、45% を超えると液状になる。

【0064】

（実施例 1～3：ソフトカプセル剤の総合的評価）

表 9 に示す各処方の内容物および剤皮から、ソフトカプセル剤を製造した。

【0065】

【表 9】

処方(mg/1カプセル中)	比較例2	実施例1	実施例2	実施例3
アセトアミノフェン	60	60	60	60
中鎖脂肪酸トリグリセリド	170	-	-	-
カカオ脂	-	170	120	120
ビターチョコレート	-	-	50	50
キシリトール	60	60	60	60
アスパルテーム	10	10	10	10
チョコレートフレーバー	0.3	0.3	0.3	0.3
ゼラチン	70	70	70	70
濃グリセリン	95	95	95	95
サッカリンナトリウム	-	-	-	2
計	465.3	465.3	465.3	467.3

【0066】

味覚試験の結果を、5人のボランティアの平均値として、表10に示す。

【0067】

【表 10】

味覚試験の 項目	平均			
	比較例2	実施例1	実施例2	実施例3
剤皮の違和感	1.4	2.6	4.0	4.8
内容物の苦味	1.2	1.8	4.2	4.4
全体の服用感	1.2	2.2	4.2	4.6

【0068】

比較例2では、内容物が液状であるため、剤皮の違和感もあり、かなり服用感が悪くなる傾向にあった。内容物をカカオ脂にかえ、固形状にした実施例1は、剤皮の違和感が軽減されたが、薬物の苦味が若干残り、服用感がやや悪かった。ビターチョコレートを添加した実施例2では、苦味も抑制され、かなり服用感が向上した。また、剤皮に甘味料を添加することで（実施例3）、さらに服用感が向上することが判明した。

【0069】

（実施例4～7：鼻炎薬処方の総合的評価）

表11に示す各処方の内容物および剤皮から、ソフトカプセル剤を製造した。

【0070】

【表 11】

処方(mg/1カプセル中)

	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
塩酸フェニルプロパノールアミン	24.75	24.75	24.75	24.75
ペラドンナ総アルカロイド	0.25	0.25	0.25	0.25
d-マレイン酸クロルフェニラミン	1.2	1.2	1.2	1.2
グリチルリチン酸ジカリウム	7.4	7.4	7.4	7.4
無水カフェイン	20.0	20.0	20.0	20.0
カカオ脂	250	175	125	125
ビターチョコレート	-	75	125	125
キシリトール	60	60	60	60
アスパルテーム	10	10	10	10
チョコレートフレーバー	0.3	0.3	0.3	0.3
ゼラチン	90	90	90	90
濃グリセリン	130	130	130	130
サッカリンナトリウム	-	-	-	2
計	593.9	593.9	593.9	595.9

【0071】

味覚試験の結果を、5人のボランティアの平均値として、表 12 に示す。

【0072】

【表 12】

味覚試験の 項目	平均			
	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
剤皮の違和感	2.6	3.2	4.2	4.8
内容物の苦味	1.6	2.8	4.4	4.6
全体の服用感	2.0	3.4	4.4	4.8

【0073】

実施例 4 は、内容物がカカオ脂のみであるため、剤皮の違和感はあまり感じないが、薬物の苦味が若干残り、服用感がやや悪かった。ビターチョコレートを添加した実施例 5 および 6 では、苦味も抑制され、かなり服用感が向上した。その中でも、ビターチョコレートの添加量を増大させた実施例 6 は、さらに苦味が抑制され、服用感も向上した。剤皮に甘味料を添加した実施例 7 では、上記実施例 3 の場合と同様に、服用感がさらに向上することが判明した。

【0074】

【発明の効果】

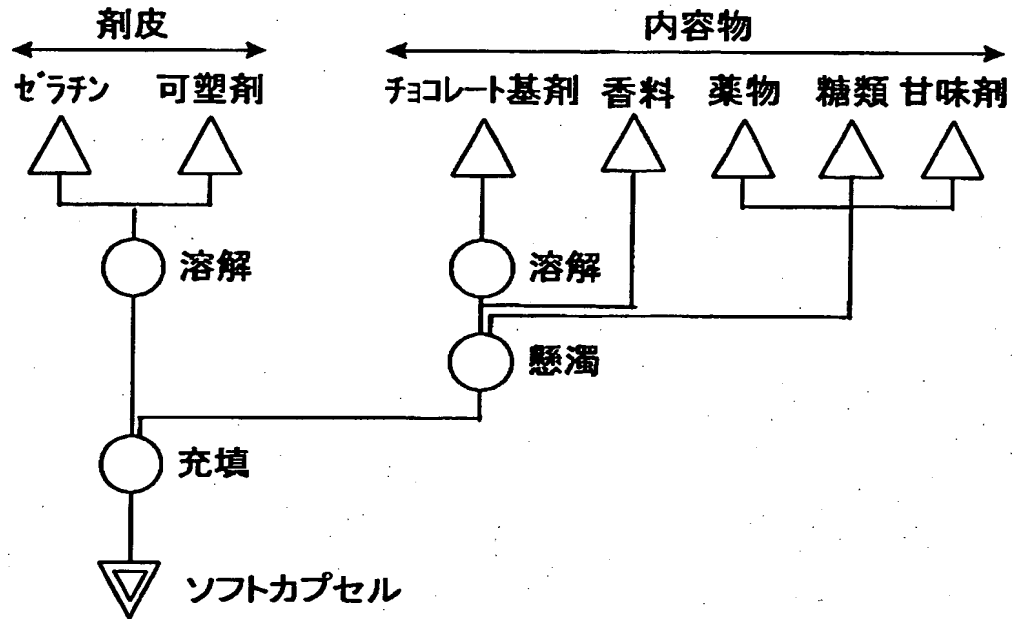
本発明によれば、ソフトカプセル剤を、その内容物が室温で固形状または半固形状となるように処方することにより、咀嚼した際に剤皮と内容物が均一化され、剤皮の違和感を軽減できる。特に、ソフトカプセル剤の内容物として、チョコレート基剤などの低融点の添加剤を適切に処方することにより、水なしでも口腔内で容易に咀嚼可能な製剤が得られる。このような咀嚼型ソフトカプセル剤は、特に小児または高齢者向けの速溶性製剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、本発明のソフトカプセル剤の製造の1つの例を示す工程図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 剤皮の違和感および薬剤の苦みなどが軽減され、服用感に優れたソフトカプセル剤を提供すること。

【解決手段】 薬剤を含有する内容物が剤皮に充填されてなり、内容物が室温で固形状または半固形状である、ソフトカプセル剤。このソフトカプセル剤は、咀嚼型カプセル剤であり得、その内容物は低融点添加剤を含有し得る。低融点添加剤の含有量は、内容物の全重量当り50%以上であり得、その融点は、約20～50℃であり得る。低融点添加剤は、チョコレート基剤、豚脂、ヤシ脂、およびマクロゴール（ポリエチレングリコール）、ならびにその組み合わせからなる群から選択され得る。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001926]

1. 変更年月日 1990年 8月23日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

氏 名 塩野義製薬株式会社

